Aus der Klinik für
Radiologie, Nuklearmedizin und physikalische Therapie

der Freien Universität Berlin
im Klinikum Steglitz

KNOCHENMETASTASEN BEIM MAMMACARCINOM: VERLAUFSBEOBACHTUNGEN UNTER THERAPIE ANHAND VON RÖNTGENAUFNAHMEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von Thomas Pichert aus München

1977

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549607_0010

Aus der Klinik für
Radiologie, Nuklearmedizin und physikalische Therapie

der Freien Universität Berlin
im Klinikum Steglitz

KNOCHENMETASTASEN BEIM MAMMACARCINOM: VERLAUFSBEOBACHTUNGEN UNTER THERAPIE ANHAND VON RÖNTGENAUFNAHMEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von Thomas Pichert aus München

Referent: Professor Dr. E. Gerstenberg
Korreferent: Professor Dr. W. Schlungbaum

UNIV.
LEIDEN
BIB.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 17.2.1977

G l i e d e r u n g

I. EINLEITUNG

II. EIGENE UNTERSUCHUNGEN
1. Krankengut und Behandlung
2. Methodik

III. EIGENE ERGEBNISSE
1. Röntgenologischer Metastasierungstyp
2. Reaktionen der einzelnen Metastasierungstypen auf sämtliche Therapieformen
3. Reaktionen nach Strahlentherapie
4. Überlebensdauer bei Knochenmetastasen
5. Spezielle Beobachtungen
a) Verschiedene Metastasierungstypen bei einer Patientin
b) Verschiedene Reaktionsweisen der Metastasen bei einer Patientin
c) Weitgehende Umwandlung in die normale Knochenstruktur als Therapieerfolg

IV. DISKUSSION

V. ZUSAMMENFASSUNG

VI. LITERATURVERZEICHNIS

VII. LEBENSLAUF

I. EINLEITUNG

In dieser Arbeit wird anhand von Röntgenverlaufsaufnahmen untersucht, in welcher Weise Knochenmetastasen des Mammacarcinoms auf verschiedene Therapieformen reagieren.

Während eine subjektive Besserung, die sich in der Beseitigung von Schmerzen ausdrückt und die bei etwa 70-80 % der Patientinnen auftritt (8, 15), schon klinisch eindrucksvoll sein kann, erfordert die Beurteilung der Reaktionsweise des Knochens eine genaue Analyse der vorliegenden Verlaufsaufnahmen eines metastatischen Herdes.

Wird durch die verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten eine objektive Besserung der Knochenprozesse erreicht, so ist mit großer Wahrscheinlichkeit damit zu rechnen, daß sich das subjektive Befinden nicht nur kurzfristig, sondern auch längerfristig verbessert und die Überlebenszeit sich verlängert.

II. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

1. Krankengut und Behandlung

Die für diese Arbeit ausgewerteten Befunde wurden an 36 Patientinnen der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin der Freien Universität Berlin im Klinikum Steglitz erhoben, bei denen in dem Zeitraum vom August 1969 bis zum Juli 1974 Knochenmetastasen eines Mammacarcinoms festgestellt und behandelt worden sind. Bei allen 36 Patientinnen ist die Bedingung erfüllt, daß Röntgenverlaufsaufnahmen in zeitlich ausreichenden Abständen vorliegen, so daß die Reaktionsform des Knochens einwandfrei objektiviert werden kann.
Über die genaue Herkunft des Krankengutes gibt die Tabelle 1 Auskunft.

Tabelle 1: Herkunft des Patientengutes

Anzahl der Patientinnen, die ein Mammacarcinom bzw. Metastasen im Zeitraum von August 69 bis Juli 74 behandeln ließen:	623
Anzahl der Patientinnen, bei denen Knochenmetastasen auftraten:	66
Davon wurden in die Untersuchung aufgenommen, weil folgende Voraussetzungen erfüllt waren: Auswertbare Verlaufsaufnahmen, Behandlungszeitraum von mindestens 4 Monaten	36

Das Durchschnittsalter der Patientinnen lag zum Zeitpunkt der Manifestation der Knochenmetastasen bei 58,9 Jahren. Die genauen Verhältnisse gehen aus Tabelle 2 hervor.

Tabelle 2: Lebensalter zum Zeitpunkt der Manifestation der Knochenmetastasen

Alter	Patientinnen
zwischen 4o und 49 Jahren	8
zwischen 5o und 59 Jahren	8
zwischen 6o und 69 Jahren	13
zwischen 7o und 79 Jahren	6
zwischen 8o und 89 Jahren	1
Gesamtzahl	36

Von den 36 Patientinnen sind 18 im Beobachtungszeitraum verstorben. 4 Patientinnen befinden sich noch in der Behandlung, während das Schicksal der übrigen 14 Patientinnen unbekannt ist. Sei es, daß sie außerhalb des Klinikums Steglitz weiterbehandelt werden, oder sei es, daß sie inzwischen auch verstorben sind.
Über das Intervall, das zwischen der Manifestation des Mammacarcinoms und der Manifestation der Knochenmetastasen liegt, gibt Tabelle 3 Auskunft. Es zeigt sich hier, daß in relativ seltenen Fällen Knochenmetastasen erst jenseits des 1o. Überlebensjahres auftreten (26).

Tabelle 3: Intervall zwischen Manifestation des Primärtumors und der Knochenmetastasen

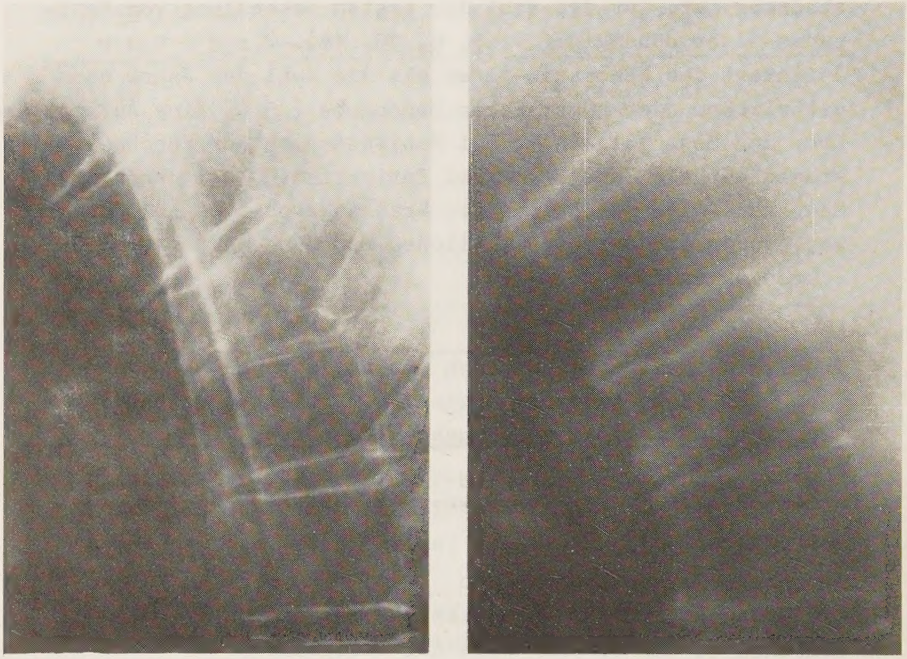
Intervall	Patientinnen
gleichzeitige Diagnose	5
Knochenmetastasen im 1. Jahr aufgetreten	9
im 2. und 3. Jahr	1o
im 4. und 5. Jahr	4
im 6. bis 1o. Jahr	5
jenseits des 1o. Jahres	3
Gesamtzahl	36

Da ein Teil der Knochenmetastasen des Mammacarcinoms hormonabhängig ist, ist die Wahl der ersten Behandlung vom Menopause-Alter abhängig (1, 5, 6, 16, 18). B r u n n e r definiert das Menopause-Alter als die Zahl der Jahre nach natürlicher oder künstlicher Menopause (5). Eine Aufstellung über das Menopause-Alter bei Manifestation der Knochenmetastasen enthält Tabelle 4. Bei Patientinnen, bei denen das Menopause-Alter nicht aus der Krankengeschichte zu entnehmen war, wurde ein durchschnittliches Menopause-Alter von 50 Jahren angenommen (13).

Tabelle 4: Beziehung zwischen Lebensalter und Zeitpunkt der Menopause bei erstmaliger röntgenologischer Erfassung der Knochenmetastasen

Zeitpunkt der Menopause	Patientinnen
Patientin vor der Menopause	9
Menopause gerade eingetreten	1
bis 5 Jahre nach der Menopause	3
zwischen 6. und 8. Jahr nach der Menopause	1
über 8 Jahre nach der Menopause	22
Gesamtzahl	36

Bei unserer retrospektiven Untersuchung standen uns neben Übersichtsaufnahmen bei allen Patientinnen zusätzlich auch einzelne Tomogramme zur Verfügung. Daß die Tomographie in bestimmten Fällen einen wünschenswerten Informationszuwachs erbringen kann, zeigt die Abbildung 1.

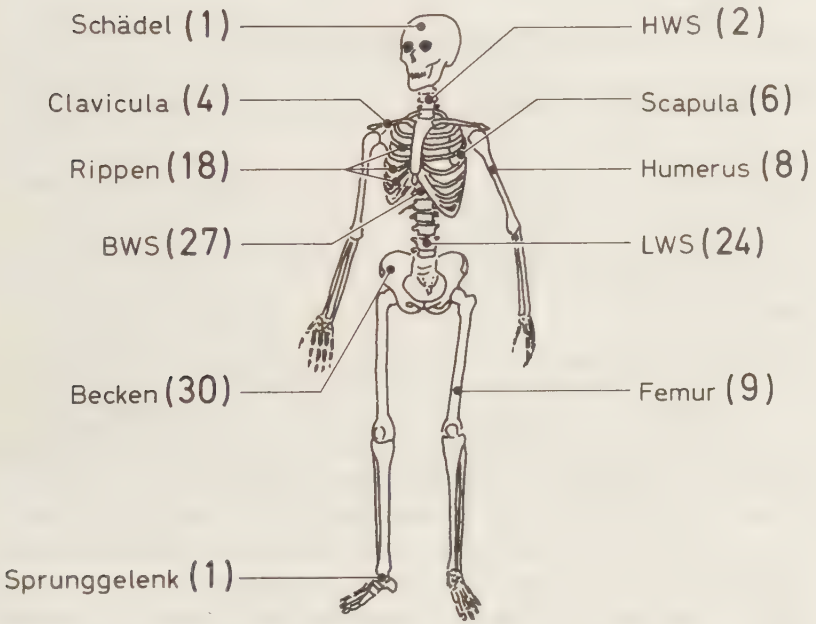


(a) (b)

Abbildung 1: Pat. G.L., 58 J., 1 Jahr nach Mammacarcinom. Keilwirbelbildung der BWS durch osteolytische Metastase. (a) Übersichtsaufnahme. (b) Erst die Tomographie läßt die Zerstörung des Knochens erkennen und damit die Differentialdiagnose gegenüber der osteoporotischen Zusammensinterung stellen.

Die Verteilung der Knochenmetastasen auf die verschiedenen Skelettabschnitte anhand der Röntgenaufnahmen zeigt Abbildung 2 +).

Abbildung 2: Verteilung der Metastasen auf die Skelettabschnitte anhand der Röntgenaufnahmen (die Zahlen beziehen sich auf die Anzahl der Patientinnen).



Diese Abbildung zeigt uns, daß eine Affinität der Tumorzellen zu den Knochen mit blutbildender Funktion besteht. Da das rote Knochenmark besser durchblutet wird als das Fettmark, können sich vor allen Dingen hier, bedingt durch die Sickerströmung des Blutes im Gefäßbereich des Knochenmarks, Tumorzellen ansiedeln (2, 10, 19, 26).

+) Es werden hier alle diagnostizierten Metastasenherde aufgenommen, auch solche, die in der Auswertung des Teiles III. nicht berücksichtigt werden konnten, da keine Verlaufsaufnahmen vorhanden waren.

Für die Therapie der Knochenmetastasen des Mammacarcinoms stehen grundsätzlich drei Methoden zur Verfügung: die Bestrahlung eines lokal begrenzten Metastasenherdes, die hormonelle und die zytostatische Therapie. Bei unserem Patientengut wurden folgende Kombinationen von Therapiemethoden angewendet:

Tabelle 5: Therapeutische Maßnahmen

Behandlungsart	Patientenzahl
Bestrahlung und Hormontherapie	17
Bestrahlung und Hormontherapie und Zytostatika	6
Hormontherapie	6
Hormontherapie und Zytostatika	3
Bestrahlung	3
Zytostatika	1
Gesamtzahl	36

Die endokrine Therapie findet ihre Begründung in der häufigen Hormonabhängigkeit des Tumorgewebes (18, 20, 21). Dabei müssen wir ablative Therapiemethoden, wie Ovarektomie bzw. Radiomenolyse, Adrenalektomie und Hypophysektomie von additiven Therapiemethoden mit Sexualhormonen oder Corticosteroiden unterscheiden. Bei der Gabe von Sexualhormonen muß zudem noch zwischen männlichen und weiblichen Hormonen unterschieden werden.

Bei unserem Patientengut ist die Radiomenolyse insgesamt bei 8 Patientinnen durchgeführt worden, von denen 7 zum Zeitpunkt der Manifestation der Knochenmetastasen noch regelmäßige Zyklen hatten. Bei einer Patientin ist die Radiomenolyse bereits einen Monat nach der Ablatio mammae aufgrund des Vorhandenseins von visceralen Metastasen vorgenommen worden. Das Auftreten von Knochenmetastasen wurde dann etwa ein Jahr später diagnostiziert. Bei 4 Patientinnen wurde die Hypophyse im Verlaufe der Therapie ausgeschaltet, während

in keinem Fall eine Adrenalektomie durchgeführt wurde. Bei der additiven Hormontherapie wurde in den meisten Fällen die Gabe von männlichen Geschlechtshormonen vorgezogen. Corticosteroide wurden in keinem Fall gegeben. Die Aufschlüsselung der Hormontherapie wird in der Tabelle 6 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 6: Aufschlüsselung der Hormontherapie

Hormontherapie	Häufigkeit der Anwendung bei einer Gesamtpatientenzahl von 36
Additive Therapie	
Männliche Hormone	
Masterid^{R}	bei 30 Patientinnen angewendet
Fludestrin^{R}	bei 2 Patientinnen angewendet
Testoviron^{R}	bei 1 Patientin angewendet
Weibliche Hormone	
Progynon^{R}	bei 4 Patientinnen angewendet
Ablative Therapie	
Radiomenolyse	bei 8 Patientinnen angewendet
Hypophysektomie	bei 4 Patientinnen angewendet

Bei den 36 Patientinnen umfaßte der kürzeste beobachtbare Verlauf vom Zeitpunkt der Manifestation der Knochenmetastasen an gerechnet einen Zeitraum von 4 Monaten, der längste einen von 37 Monaten.
Die Tabellen 7 und 8 geben schließlich noch Auskunft über das Auftreten von klinisch und röntgenologisch gesicherten visceralen bzw. Weichteil-Metastasen und pathologischen Frakturen. Von 36 Patientinnen wiesen 16 viscerale und Weichteil-Metastasen auf. 14 Patientinnen zeigten pathologische Frakturen.

Tabelle 7: Die Verteilung von klinisch und röntgenologisch gesicherten visceralen bzw. Weichteil-Metastasen bei 16 Patientinnen mit Knochenmetastasen des Mammacarcinoms

Metastasierungsort	Häufigkeit
Pleuritis carcinomatosa	9 mal
Leber	5 mal
Lymphangiosis carcinomatosa der Lungen	4 mal
Haut	3 mal
Brustwand	1 mal
Bauchdecke	1 mal
Orbita	1 mal
in den Spinalkanal eingebrochene Wirbelkörpermetastase	1 mal

Tabelle 8: Die Verteilung von röntgenologisch gesicherten Frakturen bei 14 Patientinnen mit Knochenmetastasen des Mammacarcinoms

Skelettabschnitt	Häufigkeit
Rippen	6 mal
Femur	5 mal
Beckenring	3 mal
Wirbelkörperkompression	2 mal
Sitzbein	1 mal
Schambein	1 mal
Schlüsselbein	1 mal

2. Methodik

Da die Reaktionsweise des Knochens auf die durchgeführte Therapie hin untersucht werden sollte, konnten nur solche Metastasenherde in die Auswertung mitaufgenommen werden, von denen eine genügende Anzahl von Verlaufsaufnahmen in zeitlich ausreichenden Abständen und von angemessener Qualität vorlagen. Es muß auch noch erwähnt werden, daß die Röntgenaufnahmen, die uns vorlagen, nicht nach streng systematischen Gesichtspunkten angefertigt worden waren, wie z.B. nach gleichbleibenden Zeitabschnitten. Bei Verdacht auf Knochenmetastasen wurden jeweils die klinisch suspekten Regionen und darüber hinaus meist auch die Prädilektionsorte der Metastasierung röntgenologisch untersucht. Es ist aber möglich, daß manche klinisch "stumme" Metastase unentdeckt blieb.

Die 36 Patientinnen wiesen insgesamt 87 Metastasenherde auf, von denen in kontinuierlicher Folge Verlaufsaufnahmen vorhanden waren. Bei der Beurteilung der Röntgenaufnahmen, die in Zusammenarbeit mit einem Radiologen vorgenommen wurde, achteten wir zunächst auf die Art der Metastasierung bei Manifestation der Knochenmetastasen. Bei der Klassifizierung der Metastasen wurde die übliche Einteilung in lytische, gemischtförmige und plastische Herde mit dem Ziel der genaueren Erfassung von Reaktionen der Knochenstruktur auf die durchgeführte Therapie hin in Anlehnung an D e e m a r s k y noch verfeinert (8). Er teilt die osteolytischen Metastasen in die fokale und infiltrierende Form auf. Die infiltrierende Form der osteolytischen Metastasen ist von irregulärer Gestalt, weist unebene Ränder auf, und in der Regel sind große Areale betroffen. Ein solcher infiltrierender Herd sieht auf dem Röntgenbild wie "schmelzender Zucker" (melting sugar) aus. Die fokale Form der osteolytischen Metastasen kann solitäre und große oder multiple und kleine foci mit runder oder ovaler Gestalt aufweisen; es sind klare Ränder vorhanden, so daß die Metastase wie ausgestanzt erscheint, und manchmal ist eine

marginale Sklerose zu sehen. Außerdem unterteilt D e e m a r s k y die gemischtförmigen Metastasen in eine mehrheitlich lytische und eine mehrheitlich plastische Form. Mit den Abbildungen 3 bis 7 werden Beispiele für die 5 verschiedenen Metastasierungstypen gezeigt.

Abbildung 3: Pat. U.F., 45 J., 2 Jahre nach Mammacarcinom. Fokale Osteolyse: Stanzartige, scharf abgesetzte Knochendefekte.

Abbildung 4: Pat. M.L., 66 J., 6 Jahre nach Mammacarcinom. Infiltrierende Osteolyse: Die metastatischen Defekte lassen keine scharfen Konturen erkennen. In Arealen mit nur geringer metastatischer Durchsetzung entsteht ein "unruhiges" Bild der Knochenstruktur.

Abbildung 5: Pat. A.M., 70 J., 4 Jahre nach Mammacarcinom.
Gemischtförmige Knochenmetastasen:
hier überwiegt die lytische Komponente.

Abbildung 6: Pat. A.G., 41 J., 9 Jahre nach Mammacarcinom.
Gemischtförmige Knochenmetastasen:
hier überwiegt die plastische Komponente.

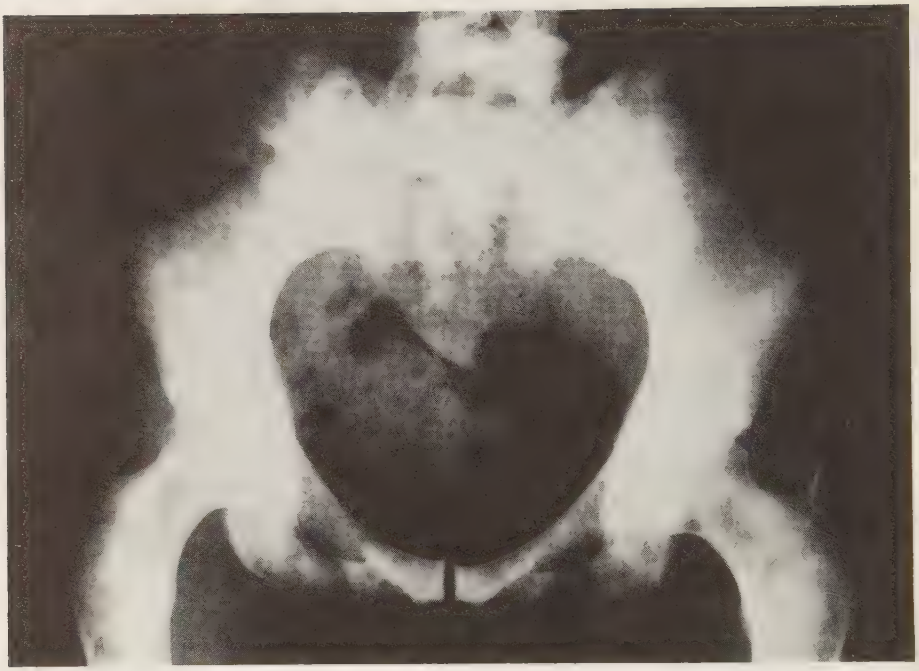


Abbildung 7: Pat. G.J., 51 J., gleichzeitige Diagnose von Mammacarcinom und Knochenmetastasen.
Osteoplastische Form der Knochenmetastasen:
Der Knochen zeigt das Bild der Eburnisation.

Wenn der Metastasierungstyp eines Knochenherdes feststand, wurde anhand der Verlaufsaufnahmen die Reaktion des Knochens auf die Therapie hin beschrieben. Dabei wurde jede Verlaufsaufnahme eines bestimmten Herdes mit der jeweiligen letzten vorangegangenen Aufnahme verglichen und die Änderung während dieses Intervalls beurteilt. Um die Beurteilung der radiologisch sichtbaren Veränderungen zu standardisieren, wurde für die möglichen Reaktionsformen des Knochenherdes ein Bewertungsschlüssel entwickelt, mit dessen Hilfe die Befundänderung einer von 1o verschiedenen Reaktionsmöglichkeiten zugeordnet werden kann. Es muß noch erwähnt werden, daß eine noch genauere Unterteilung des Bewertungsschlüssels uns als nicht sinnvoll erschien, weil sie über die Grenzen der optischen Erfassung hinausgegangen wäre. Um die klinische Bedeutung der jeweiligen Befundänderung zu betonen, wählten wir für die Sklerosierung der Destruktionsherde sowie für den Übergang in die normale Knochenstruktur positive, für die Größenzunahme des Metastasierungsherdes sowie insbesondere für die Zunahme der osteolytischen Veränderungen hingegen negative Zahlen.
Die Aufstellung eines Bewertungsschlüssels soll auch einen Vergleich zwischen den unterschiedlich möglichen Reaktionsformen bei lytischen, gemischtförmigen und plastischen Metastasen ermöglichen.
In den Tabellen 9 bis 11 werden die Bewertungsschlüssel für die verschiedenen Metastasierungstypen dargestellt.

Tabelle 9: Bewertungsschlüssel für die verschiedenen Reaktionsformen des Knochens bei fokaler und infiltrierender Form der Osteolyse

Reaktionsform	Bewertungsschlüssel
Starke Zunahme der Lyse	-4
Starke Zunahme der Lyse mit Teilsklerosierung	-3
Geringe Zunahme der Lyse	-2
Geringe Zunahme der Lyse mit Teilsklerosierung	-1
Fehlen einer Progredienz ("nonprogression")	0
Partielle Sklerosierung der Lyse	+1
Weitgehende Sklerosierung der Lyse	+2
Übergang in die Osteoplasie	+3
Teilweise Umwandlung in die normale Knochenstruktur	+4
Restitutio ad integrum	+5

Tabelle 10: Bewertungsschlüssel für die verschiedenen Reaktionsformen des Knochens bei gemischtförmiger Metastasierung vom mehr lytischen und mehr plastischen Typ +).

Reaktionsform	Bewertungsschlüssel
Starke Zunahme hauptsächlich der lytischen Komponente	-4
Starke Zunahme hauptsächlich der plastischen Komponente	-3
Geringe Zunahme hauptsächlich der lytischen Komponente	-2
Geringe Zunahme hauptsächlich der plastischen Komponente	-1
Fehlen einer Progredienz ("nonprogression")	0
Teilweise Sklerosierung der lytischen Komponente	+1
Weitgehende Sklerosierung der lytischen Komponente	+2
Übergang in die Osteoplasie	+3
Teilweise Umwandlung in die normale Knochenstruktur	+4
Restitutio ad integrum	+5

+) Anmerkung: Der Unterschied zwischen den Bewertungen +3 und -3 besteht darin, daß die Bewertung +3 bedeutet: die vordem lytischen Strukturen sind nunmehr osteoplastisch, und die Bewertung -3 bedeutet: die vordem osteoplastischen Strukturen haben an Größe und Ausdehnung zugenommen.

Tabelle 11: Bewertungsschlüssel für die verschiedenen Reaktionsformen des Knochens bei osteoplastischen Metastasen

Reaktionsform	Bewertungsschlüssel
Umwandlung in die lytische Form	-4
Zunahme der Osteoplasie und Auftreten lytischer Herde	-3
Starke Zunahme der Osteoplasie	-2
Geringe Zunahme der Osteoplasie	-1
Fehlen einer Progredienz ("nonprogression")	0
Geringe Normalisierung der Knochenstruktur	+1
Teilweise Normalisierung der Knochenstruktur	+2
Weitgehende Normalisierung der Knochenstruktur	+3
Fast vollständige Normalisierung der Knochenstruktur	+4
Restitutio ad integrum	+5

Um die Anwendung der angeführten Bewertung der Reaktionsform der Knochenmetastasen zu veranschaulichen, wird mit der Abbildung 8 ein Beispiel gegeben.

(a)

Abbildung 8: Pat. I.H., 44 J., 2 Jahre nach Mammacarcinom. Beispiel für einen Verlauf bei Knochenmetastasen der infiltrierenden lytischen Form:

(b)

Die lytischen Defekte (a) haben nach 5 Monaten deutlich an Ausdehnung zugenommen (b). Die Auswertung des Bewertungsschlüssels würde ergeben: -4.

III. EIGENE ERGEBNISSE

1. Röntgenologischer Metastasierungstyp

Von den 36 Patientinnen wiesen 13 Metastasen vom infiltrierenden Typ der Osteolyse und 5 Metastasen vom fokalen Typ der Osteolyse auf. 12 Patientinnen zeigten die gemischtförmige Metastasierung vom mehr lytischen Typ und 5 Patientinnen die gemischtförmige Metastasierung vom mehr plastischen Typ. Bei einer Patientin lag eine rein osteoplastische Metastasierung vor.

Bezieht man die Metastasierungsart auf die Gesamtzahl der Metastasenherde, so ergibt sich, daß von insgesamt 87 Herden 37 die infiltrierend lytische und 13 die fokal lytische Form aufgewiesen haben. 25 Herde zeigten die gemischtförmige Metastasierung vom mehr lytischen Typ und 9 Herde die gemischtförmige Metastasierung vom mehr plastischen Typ. 3 Metastasenherde gehörten der osteoplastischen Form an. In Tabelle 12 werden die Ergebnisse noch einmal zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 12: Röntgenologischer Metastasierungstyp bei Manifestation der Knochenmetastasen

Metastasierungstyp	Anzahl der Patientinnen	Anzahl der Metastasenherde
Infiltrierende Lyse	13	37
Fokale Lyse	5	13
Gemischt, mehr lytisch	12	25
Gemischt, mehr plastisch	5	9
Osteoplastische Form	1	3
Gesamtzahl	36	87

2. Reaktionen der einzelnen Metastasierungstypen auf sämtliche Therapieformen

Der metastatisch befallene Knochen kann in verschiedener Weise auf die durchgeführte Therapie reagieren. Ein Metastasenherd kann rekalzifizieren oder sich in seltenen Fällen in die normale Knochenstruktur umwandeln. Der Tumorbefall kann keine Änderung aufweisen oder trotz eingeleiteter Therapie einen progredienten Verlauf nehmen. Da für einen therapeutisch nicht beeinflußten Metastasierungsherd in jedem Falle ein progredienter Verlauf angenommen werden muß, stellen sowohl die Rekalzifizierung und die Umwandlung in die normale Knochenstruktur als auch das Fehlen einer Progredienz ("nonprogression") einen Behandlungserfolg dar (15). Wenn ein solcher Behandlungserfolg - Befundbesserung oder Befundkonstanz - beobachtet werden konnte, werteten wir dies als Remission. Handelte es sich dabei um die Reaktion: Befundkonstanz ("nonprogression"), so mußte zusätzlich noch die Bedingung erfüllt sein, daß das Intervall zwischen den zugehörigen Verlaufsaufnahmen mindestens 3 Monate betrug.

Geordnet nach Metastasierungstypen zeigt Tabelle 13 für jeden Metastasierungsherd die relativ günstigste Reaktionsform, die während des Beobachtungszeitraumes auftrat. Erhielt die Verlaufsaufnahme eines Metastasierungsherdes die Bewertungsziffer 0 - 5 (vergleiche Tabellen 9 - 11), so handelte es sich per definitionem um eine Remission.

Wegen der geringen Metastasenzahl werden in Tabelle 13 die gemischtförmigen, mehr plastischen und die rein plastischen Herde in einer Rubrik zusammengefaßt.
Weiterhin ist anzumerken, daß von einer Patientin 1 bis 2, höchstens aber 3 Herde in die Beobachtung aufgenommen worden sind. Außerdem muß noch erwähnt werden, daß in dieser Arbeit angeführte Prozentzahlen nur aus Gründen der Übersichtlichkeit angegeben werden. Wegen der geringen Patientenzahl handelt es sich dabei nicht um exakte Ergebnisse.

Tabelle 13: Darstellung der relativ günstigsten Reaktionsform der einzelnen Metastasierungsherde auf die Therapie, die während des Beobachtungszeitraumes auftrat

Bewertungsschlüssel	+5	+4	+3	+2	+1	0	-1	-2	-3	-4	
Anzahl der Herde bei:											
Infiltrierender Lyse				4	5	8	2	3	7	8	= 37
					24%		22%				
					46%			54%			
Fokaler Lyse		5		2		1	1	1	1	2	= 13
					54%		8%				
					62%			38%			
Gemischt, mehr lytisch				7	6	3		3	2	4	= 25
					52%		12%				
					64%			36%			
Gemischt, mehr plastisch und rein plastisch		3		1		2			6		= 12
					33%		17%				
					50%			50%			

Aus Tabelle 13 geht hervor, daß der gering überwiegende Teil der Metastasierungsherde vom infiltrierend lytischen Typ einen progredienten Verlauf zeigt (nämlich 20 gegenüber 17 Herden). Die Metastasierungsherde vom fokal lytischen und vom gemischtförmigen, mehr lytischen Typ zeigen eine umgekehrte Tendenz: hier können bei über der Hälfte der Herde Remissionen erzielt werden (8 gegenüber 5 Herden bei fokaler Lyse und 16 gegenüber 9 Herden der gemischtförmigen, mehr lytischen Metastasierung). Bei den Metastasierungsherden vom gemischtförmigen, mehr plastischen und vom rein plastischen Typ können bei der Hälfte der Metastasen Remissionen erzielt werden (6 gegenüber 6 Herden).

Bezieht man die Ergebnisse auf die Gesamtmetastasenzahl, so ergibt sich, daß von 87 Metastasierungsherden bei 47 Remissionen erzielt werden konnten (entsprechend 54%), wobei 33 Herde regressiv und 14 Herde im Sinne einer "nonprogression"-Reaktion reagiert haben (entsprechend 38 % und 16 %).

Bezogen auf die Gesamtzahl von 36 Patientinnen konnten bei 19 Remissionen erzielt werden (entsprechend 53 %). Dabei zeigten 15 der 19 Patientinnen bei allen vorhandenen Herden, 4 bei mehr als der Hälfte der Herde Remissionen. Eine "nonprogression"-Reaktion konnte nur bei 4 der 19 Patientinnen festgestellt werden (entsprechend 11 %).

3. Reaktionen nach Strahlentherapie

Es wurden insgesamt 25 Metastasierungsherde am Beginn der gesamten Behandlung bestrahlt. Da aber in den meisten Fällen bereits gleichzeitig eine Masterid^{R}-Therapie eingeleitet worden war, ließ sich der Behandlungserfolg nicht absolut eindeutig ausschließlich auf die Strahlentherapie beziehen. Die Kontrollaufnahme, die den Erfolg der Bestrahlung ausweisen soll, darf frühestens einen und spätestens fünf Monate nach erfolgter Behandlung aufgenommen worden sein. Zur Bestrahlung wurde die Megavolttherapie mit einer durchschnittlichen Herddosis von 3000 rad eingesetzt.
Das Ergebnis stellt Tabelle 14 dar:

Tabelle 14: Ergebnis der initialen Bestrahlung von Metastasen

Bewertungsschlüssel	+5	+4	+3	+2	+1	0	-1	-2	-3	-4	
Anzahl der bestrahlten Herde bei:											
Infiltrierender Lyse				2	2		3	1	1	4	= 13
Fokaler Lyse		1		3			1				= 5
Gemischt, mehr lytisch					1	1		2	2	1	= 7

Von 25 Metastasen reagierten 10 (entsprechend 40 %) mit einer Befundbesserung, während sich 15 Metastasen (entsprechend 60 %) trotz Bestrahlung progredient verhielten. Auffallend ist, daß die fokale Form der Osteolyse fast immer günstig auf die Bestrahlung reagierte, wohingegen die infiltrierende Form der Osteolyse und die gemischtförmige, mehr lytische Metastasierung mehrheitlich nicht eine Remission, sondern eine Progredienz des Metastasenwachstum zeigten.

4. Überlebensdauer bei Knochenmetastasen

Als Überlebensdauer der Patientinnen mit nachgewiesenen Knochenmetastasen definieren wir in diesem speziellen Fall die Zeitspanne, die zwischen der Erstmanifestation der Knochenmetastasierung und dem Tode liegt. Da der weitere Krankheitsverlauf bei der Hälfte der Patientinnen unbekannt war, wurde bei ihnen das Datum des letzten Behandlungstages als fiktives Todesdatum gewählt.

Die Auswertung erfolgt nach einem von B o a g und L e e s inauguriertem System (3, 4, 17), das von K u n z und S i n n e r (zitiert nach 25) für die Auswertung auch von kleinen Patientenkollektiven in der "Züricher Methode" modifiziert wurde. Die Zeit wird hierbei auf der logarithmisch geteilten Abszisse und die Summenprozente werden auf der nach dem Gauß´schen Integral eingeteilten Ordinate angegeben. Für die einzelnen Zeitabschnitte werden die Summenprozente eingetragen, die man aus der Division der den jeweiligen Zeitabschnitt Überlebenden mal 100 durch die zugehörige Zahl der den jeweiligen Zeitabschnitt beobachteten Patienten erhält. Man erhält so annähernd eine Gerade, die auch prognostische Schlüsse inbezug auf die Lebenserwartung erlaubt.

Der Nachteil der angewandten Methode liegt darin, daß wegen der kleinen Patientenzahl von einem Monat zum anderen statt des erwarteten Abfalls der Überlebensquote gelegentlich das paradoxe Phänomen eines scheinbaren Anstiegs auftreten kann.

Einzelheiten der komplizierten mathematischen Begründung dieser statistischen Methode können hier nicht dargestellt werden.

Abbildung 9 zeigt, daß 50 % der Patientinnen den Zeitpunkt der Diagnosestellung von Knochenmetastasen um etwas mehr als 18 Monate (bzw. 6 Quartale) überlebt haben.

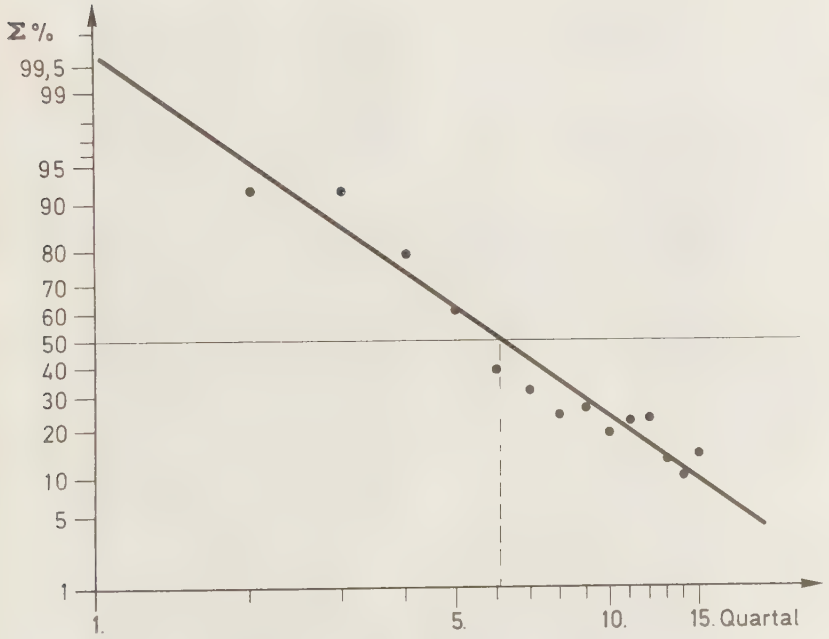


Abbildung 9: Überlebensdauer bei Patientinnen mit Knochenmetastasen des Mammacarcinoms

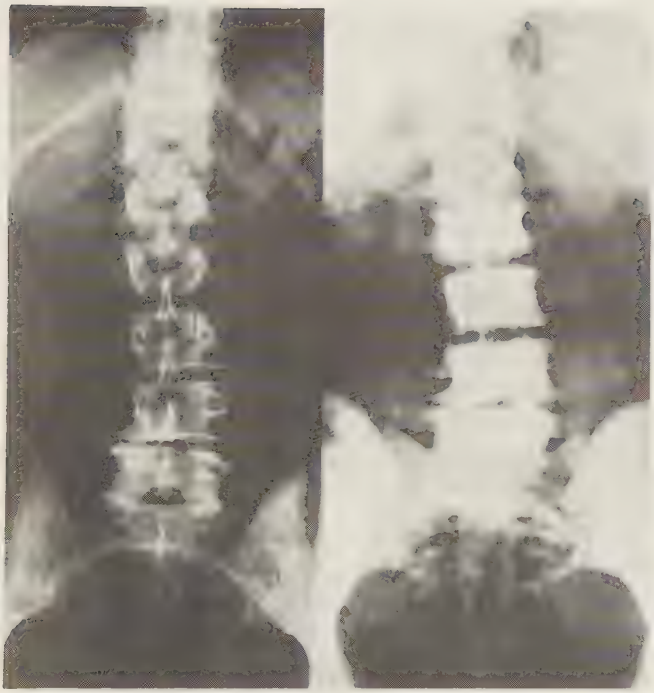
5. Spezielle Beobachtungen

a) Verschiedene Metastasierungstypen bei einer Patientin

Von 36 Patientinnen weisen 4 (entsprechend 11 %) im Krankheitsverlauf unterschiedliche Metastasierungstypen auf. Bei allen 4 Patientinnen kann zunächst nur jeweils eine Metastase entdeckt werden. Die weiteren Herde, die wenige Monate später diagnostiziert werden und die vorher auf dem Röntgenbild - auch nach genauer retrospektiver Betrachtung - nicht zu sehen waren, sind von einem "günstigeren" Charakter als die jeweiligen ersten Herde. 2 Patientinnen weisen zuerst eine gemischtförmige Metastase vom mehr lytischen Typ auf. Die einige Monate später auftretenden Herde sind gemischtförmige Metastasen vom mehr plastischen Typ. Die dritte Patientin zeigt zuerst eine lytische Metastase in der Brustwirbelsäule. Die nach 5 Monaten angefertigten Kontrollaufnahmen zeigen nicht nur eine unter Masterid^{R}-Therapie sklerosierte Brustwirbelsäulenmetastase, sondern eine zusätzliche osteoplastische Metastasierung der gesamten Lendenwirbelsäule. Dieser eindrucksvolle Verlauf wird in der Abbildung 10 dargestellt. Bei der vierten Patientin finden sich zunächst fokale osteolytische Schädelmetastasen, wenige Monate später dagegen gemischtförmige Metastasen vom mehr lytischen Typ in der Lendenwirbelsäule sowie der Brustwirbelsäule.

Es ist bemerkenswert, daß bei allen 4 Patientinnen nach Entdeckung der ersten Metastase eine Masterid^{R}-Therapie eingeleitet worden war, so daß sich also die einige Monate später manifestierenden Metastasen unter veränderten Bedingungen heranbildeten.

Es ist also anzunehmen, daß es unter dem Einfluß der Hormontherapie zu einer Sklerosierung und damit zur röntgenologischen Manifestation der zuvor röntgenologisch "stummen" Metastase gekommen ist.



(a) (b)

Abbildung 10: Pat. O.P., 54 J., 6 Monate nach Feststellung und Behandlung eines Mammacarcinoms wurden Knochenmetastasen diagnostiziert.

Verschiedene Metastasierungstypen bei einer Patientin:

(a): Lytische Veränderungen des 12. Brustwirbelkörpers. Metastasen an der Lendenwirbelsäule nicht nachweisbar.

(b): 5 Monate nach Masterid^{R}-Therapie ist neben dem sklerosierten Brustwirbelkörper eine ausgedehnte, neu aufgetretene osteoplastische Metastasierung der gesamten Lendenwirbelsäule festzustellen.

b) Verschiedene Reaktionsweisen der Metastasen bei einer Patienti

Im allgemeinen reagieren die verschiedenen Metastasierungsherde des Skeletts einer Patientin mit der prinzipiell gleichen Tendenz auf die Therapie, d.h. entweder ist die Metastasierung progredient oder es kommt zu einem regressiven Verlauf bzw. zu dem Ausbleiben einer röntgenologisch feststellbaren Reaktion ("nonprogression").
Bei 11 der 36 Patientinnen (entsprechend 31 %) ist ein differentes Verhalten der Metastasierungsherde in einer oder mehreren Therapiesequenzen zu beobachten.
Bei 5 der 11 Patientinnen ist das differente Verhalten mit großer Wahrscheinlichkeit auf die Bestrahlung eines Herdes zurückzuführen, die sich ja als lokale Maßnahme nicht allgemein auswirken kann. Für die unterschiedliche Reaktionsweise der Metastasen der übrigen 6 Patientinnen könnte eine unterschiedliche Ausdehnung bei Beginn der Behandlung oder die Lokalisation eine Rolle spielen.

c) Weitgehende Umwandlung in die normale Knochenstruktur als Therapieerfolg

Ein sehr häufig zu beobachtendes Behandlungsergebnis stellt die Sklerosierung von lytischen Destruktionsherden dar. Da die weitgehende Umwandlung in die normale Knochenstruktur eine sehr seltene Reaktion ist, werden hier zwei Beispiele kasuistisch dargestellt.

Fall 1:
Pat. G.J., 51 Jahre. Gleichzeitige Diagnose von Mammacarcinom und Knochenmetastasen an HWS, BWS, LWS, Rippen und Becken rein osteoplastischer Form. Ablatio mammae mit typischer Nachbestrahlung und Radiomenolyse. Keine additive Hormontherapie. Die ursprünglich rein osteoplastischen Metastasen bildeten sich in allen Regionen weitgehend zurück. Die Patientin befindet sich heute, 30 Monate nach Erstmanifestation der Knochenmetastasen, weiterhin in Beobachtung. Abbildung 11 zeigt die Röntgenaufnahme der Lendenwirbelsäule vor und nach der Radiomenolyse.

(a) (b)

Abbildung 11: Pat. G.J., 51 J., gleichzeitige Diagnose von Mammacarcinom und Knochenmetastasen.

Beispiel für einen Therapieerfolg bei Knochenmetastasen:

2 Jahre nach Radiomenolyse haben sich die osteoplastischen Metastasen (a) nahezu vollständig zurückgebildet (b).

Fall 2:
Pat. U.F., 45 Jahre. 2 Jahre nach Mammacarcinom. Knochenmetastasen vom fokalen Typ der Osteolyse an Rippen, BWS, LWS, Becken und proximalen Femur. Radiomenolyse und Masterid^{R}-Therapie. Nach einem halben Jahr zeigen die Verlaufsaufnahmen eine Sklerosierung, nach etwa 2 Jahren einen teilweisen Übergang in die normale Knochenstruktur. Die Abbildung 12 zeigt die Röntgenaufnahmen des Beckens vor bzw. 2 Jahre nach Beginn der erfolgten Therapie. Über das weitere Schicksal der Patientin ist nichts bekannt, da sie außerhalb des Klinikums Steglitz weiterbehandelt worden ist.

(a)

Abbildung 12: Pat. U.F., 45 J., 2 Jahre nach Mammacarcinom.
Beispiel für einen Therapieerfolg bei Knochenmetastasen:

(b)

2 Jahre nach Radiomenolyse und Masterid^{R}-Therapie haben sich die fokalen Osteolysen (a) nahezu vollständig zurückgebildet (b).

IV. DISKUSSION

1. Wir sind in unserer Arbeit davon ausgegangen, daß eine Sklerosierung der Destruktionsherde sowie ein Übergang in die normale Knochenstruktur einen Therapieerfolg darstellen (1, 8, 9, 15, 23). Für diese Reaktionsformen wählten wir in den Tabellen der Bewertungsschlüssel für die verschiedenen Metastasierungstypen positive Zahlen. Die Sklerosierung bedingt einmal eine verbesserte Festigkeit des Knochens und damit eine Verminderung möglicher Spontanfrakturen, zum anderen ist sie als Indikator einer verminderten Aggressivität des Geschwulstgewebes ein prognostisch günstiges Zeichen (positive Zahlen im Bewertungsschlüssel). Der Übergang zur normalen Knochenstruktur zeigt darüberhinaus an, daß das Tumorgewebe weitgehend zur Rückbildung gebracht werden konnte. Es handelt sich somit um die günstigste Reaktionsform (positive Zahlen im Bewertungsschlüssel). Vergrößern sich dagegen die lytischen Destruktionsherde, so ist dies als Indikator für ein aggressives Wachstum des Tumors zu werten (negative Zahlen im Bewertungsschlüssel). Entsprechend stellt I s r o u c h an einer Untersuchung von 138 Patientinnen mit Knochenmetastasen des Mammacarcinoms fest, daß Patientinnen mit lytischen Knochenmetastasen eine deutlich schlechtere Lebenserwartung zeigten als Patientinnen mit gemischtförmigen und plastischen Metastasen (14).

2. Während der Wirkungsmechanismus aller hormonellen Maßnahmen bis heute weitgehend ungeklärt ist, sind die Grundlagen der zytostatischen Therapie und der Strahlentherapie bekannt. Nach H u g g i n s (zitiert nach 24) benötigt das Carcinomgewebe in den differenzierten Fällen ein bestimmtes hormonales Milieu. Nach J e n s e n und Mitarbeitern (zitiert nach 24) besitzen die Zellen hormonempfindlicher Gewebe verschiedene Rezeptoren, die eine Speicherung von bestimmten Steroiden ermöglichen. Kann der Speicherungseffekt durch Entfernung einer endokrinen Drüse oder durch

Behandlung mit bestimmten Steroiden unterbrochen werden, so ist eine Remission möglich (24).
Dagegen wirkt die zytostatische Therapie, die die Entwicklung und Vermehrung von schnell wachsenden Zellen hemmt, unspezifisch (11).
Die Therapie mit ionisierenden Strahlen führt zur Erzeugung von Elektronen, die ihrerseits zur Ionisation und zu Radikalbildungen führen, wodurch an den Zellen vor allem Membranschäden auftreten (22).

3. Wir sind zu dem Ergebnis gekommen, daß von 87 Metastasierungsherden bei 47 Remissionen erzielt werden konnten (entsprechend 54 %), wobei die Metastasen vom fokal lytischen und gemischtförmigen, mehr lytischen Typ die stärkste Tendenz zur Remission hatten. Bezogen auf die Gesamtzahl von 36 Patientinnen konnten bei 19 Remissionen erzielt werden (entsprechend 53 %), von denen 4 einen "nonprogression"-Verlauf zeigten (entsprechend 11 %).
D e e m a r s k y gibt in einer Untersuchung von 118 Patientinnen mit Knochenmetastasen des Mammacarcinoms nach Behandlung mit alleiniger oder kombinierter hormoneller Therapie, Chemo- und Strahlentherapie für die Rekalzifizierung von Destruktionsherden einen Prozentsatz von 42,3 und für das Ausbleiben einer rötgenologisch objektivierbaren Reaktion ("nonprogression") einen Prozentsatz von 40,6 an (8). Hinsichtlich der objektiven Befundbesserung stimmen die Ergebnisse beider Untersuchungen weitgehend überein. Für das Ausbleiben einer röntgenologisch objektivierbaren Reaktion ("nonprogression") wird von D e e m a r s k y aber ein höherer Prozentsatz angegeben. Der Grund für dieses unterschiedliche Ergebnis kann einmal darin bestehen, daß wir nicht in allen Fällen alle 3 - 5 Monate Verlaufsaufnahmen zur Verfügung hatten, so daß unter Umständen mögliche Remissionen nicht erfaßt werden konnten. Außerdem können auch Faktoren wie Art der Therapie, Auswahl der Patienten oder verschiedene Beurteilungskriterien eine Rolle spielen.

Weiterhin ist noch zu erwähnen, daß die subjektiven Beschwerden bei den meisten Patientinnen nach erfolgter Therapie auch bei einer Progredienz der Metastasierung gelindert werden konnten. Insofern erscheint das therapeutische Bemühen in jedem Falle sinnvoll.

4. In einigen Fällen wurde das Auftreten verschiedenartiger Metastasierungstypen bei einer Patientin beobachtet. Eine Patientin zeigte zuerst eine osteolytische Metastase in der Brustwirbelsäule. Unter Masterid^{R}-Therapie war eine erstaunliche Sklerosierung der Lendenwirbelsäule zu beobachten (vergleiche Abbildung 10). Dieser Verlauf muß nicht bedeuten, daß die Metastasierung fortgeschritten ist, sondern es kann auch eine Sklerosierung bereits vorhandener, okkulter lytischer Herde vermutet werden (8). In diesem Zusammenhang bleibt noch zu erwähnen, daß einige Autoren der Meinung sind, daß jeder Metastasierungsherd, aus mikroskopischer Sicht betrachtet, lytisch beginnt (7). Nimmt das Tumorwachstum einen langsamen Verlauf an, so hat der Knochen die Möglichkeit, mit einer osteoplastischen Reaktion auf das fremdartige Geschwulstgewebe zu antworten (7, 12).

5. 50 % der Patientinnen haben den Zeitpunkt der Diagnosestellung von Knochenmetastasen um etwa 18 Monate überlebt. Dabei muß berücksichtigt werden, daß nur bei der Hälfte der Patientinnen das tatsächliche Todesdatum bekannt war. Bei den übrigen 18 Patientinnen wurde das Datum des letzten Behandlungstages als fiktives Todesdatum angenommen. Aus diesem Grunde wird die ermittelte Überlebenszeit ungünstigere Werte ergeben, als sie den tatsächlichen entsprechen.
D e e m a r s k y gibt eine durchschnittliche Überlebenszeit von 18 - 27 Monaten an, die durch eine kombinierte Therapie, bestehend aus Bestrahlung, Hormon- und Chemotherapie, um 4 - 9 Monate verlängert werden kann (8).

6. Mit der Strahlentherapie konnte bei 10 von 25 Herden eine Remission erzielt werden (entsprechend 40 %), während sich 15 Metastasen trotz Bestrahlung progredient verhielten (entsprechend 60 %). J o h n s t o n gibt in einer Arbeit über die Erfolge der Therapie bei Patientinnen mit Knochenmetastasen des Mammacarcinoms an, daß bei 28 % der bestrahlten Patientinnen eine günstige Reaktion aufgetreten ist (15).

Von der Bestrahlung von Knochenmetastasen abgesehen, ist es uns wegen der kleinen Patientenzahl nicht gelungen, die Behandlungserfolge der verschiedenen Therapiemethoden zu differenzieren.

Es besteht außerdem die Unmöglichkeit, bei einer Mehrfachtherapie den Erfolg auf eine bestimmte Behandlungsmethode zurückzuführen. Aus diesem Grunde ist die Entwicklung weiterer Richtlinien für eine zukünftige Therapieoptimierung anhand unseres Untersuchungsgutes nicht möglich.

V. ZUSAMMENFASSUNG

1. In der vorliegenden Arbeit wird anhand von Röntgenaufnahmen und Verlaufsbeobachtungen untersucht, wie Knochenmetastasen eines Mammacarcinoms auf verschiedene Behandlungsmethoden reagieren und wie häufig es möglich war, die Progredienz zu verhindern bzw. eine Remission zu erzielen.

2. Die Untersuchung umfaßt die Verläufe bei 36 Patientinnen mit Knochenmetastasen des Mammacarcinoms der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin der Freien Universität Berlin im Klinikum Steglitz. Als therapeutische Maßnahmen wurden Bestrahlung, hormonelle und zytostatische Therapie angewendet.

3. Die nach bestimmten Kriterien durchgeführte Beurteilung ergab, daß von 87 Herden 47 Remissionen zeigten (entsprechend 54 %), wobei die fokal lytischen Herde sowie die gemischtförmigen, mehr lytischen Herde die besten Ergebnisse zeigten. Bezogen auf die Gesamtzanl von 36 Patientinnen konnten bei 19 Remissionen erzielt werden (entsprechend 53 %).

4. Von 25 Metastasierungsherden, die zu Beginn der Therapie bestrahlt wurden, reagierten 10 (entsprechend 40 %) mit einer Remission. Die Behandlungserfolge der anderen Therapiemethoden konnten wegen der jeweils kleinen Patientenzahl nicht näher analysiert werden. Aus diesem Grunde konnten weitere Richtlinien für eine zukünftige Therapieoptimierung nicht aufgestellt werden.

5. Die Ermittlung der Überlebensdauer nach der erweiterten Methode von B o a g ergab, daß 50 % der Patientinnen den Zeitpunkt der Manifestation der Knochenmetastasen um etwa 18 Monate überlebt haben.

6. 4 Patientinnen wiesen im Krankheitsverlauf unterschiedliche Metastasierungstypen auf. Bei allen 4 Patientinnen wurde nach Entdeckung der ersten Metastase eine Masterid^{R}-Therapie eingeleitet, so daß sich die einige Monate später manifestierenden Metastasen unter veränderten Bedingungen heranbildeten. Es ist anzunehmen, daß unter dem Einfluß der Hormontherapie es zu einer röntgenologischen Manifestation der vorher röntgenologisch "stummen" Metastasen gekommen ist.

7. Bei 11 Patientinnen konnte die gleichartige Reaktionsweise aller Metastasen einer Patientin auf die Therapie, d.h. das Auftreten einer Befundverschlechterung oder einer Befundbesserung bzw. -konstanz bei allen vorhandenen Metastasen, nicht beobachtet werden. Bei 5 der 11 Patientinnen ist das differente Verhalten der Metastasen einer Patientin auf die lokale Bestrahlung einer einzelnen Metastase zurückzuführen.

8. Die weitgehende Umwandlung der Metastasen in die normale Knochenstruktur stellt ein äußerst seltenes Behandlungsergebnis dar. Zwei Beispiele werden in dieser Arbeit kasuistisch dargestellt.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

(1) Ackerman, L.v., J. del Regato: Cancer. Diagnosis,Treatment,Prognosis. The C.V.Mosby Company, Saint Louis, 1962, S. 1113f

(2) Bartelheimer, H., H.J. Maurer: Diagnostik der Geschwulstkrankheiten. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1962, S. 812

(3) Boag, J.W.: The presentation and analysis of the results of radiotherapy. Brit. J. Radiol. 21 (1948), 128 u. 189

(4) Boag, J.W.: Statistical aspects of planning clinical experiments in cancer research. Acta radiol. (Stockh.) 54 (1960), 289-95

(5) Brunner, K.W.: Erfahrungen mit einer zytostatischen Kombinationstherapie beim hormonresistenten metastasierenden Mammacarcinom. Schweiz. Med. Wochenschr. 99 (1969), 1298-1303

(6) Brunner, K.W.: Die internistische Behandlung des metastasierenden Mammacarcinoms. Schweiz. Med. Wochenschr. 103 (1973), 1406-13

(7) Coley, B.L.: Neoplasms of bone and related conditions. Paul B. Hoeber, New York, 1949, S.382

(8) Deemarsky, L.Y., M.F.Chernomordikova: Clinical and roentgenologic picture of the alterations obtained in the treatment of breast cancer osseous metastases. Cancer 28 (1971), 282-8

(9) Galasko, C.S.B.: Skeletal metastases and mammary cancer Ann. R. Coll. Surg. Engl. 50 (1972), 3-28

(10) Haas, H.G.: Skelett und Mineralstoffwechsel in: Siegenthaler, W.: Klinische Pathophysiologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1973, S. 928

(11) Hadfield, J.: The place of chemotherapy in management. J.A.M.A. 200 (1967), 976

(12) Haubrich, R., F. Heuck: Klinische Röntgendiagnostik Innerer Krankheiten. Springer Verlag, Berlin, 1972, Bd. III/1, S. 534

(13) Hauser, G.A.: Rückbildung der Fortpflanzungsfunktionen im Klimakterium und in der Menopause in:
Käser, O., V. Friedberg, K.G. Ober, K. Thomsen, J. Zander (Hrsgb.):
Gynäkologie und Geburtshilfe. Die geschlechtsspezifischen Funktionen der Frau und ihre Störungen.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1969, Bd. I, S. 786

(14) Isrouch, M.: Untersuchungen zur unterschiedlichen Überlebensdauer bei verschiedenen Typen der Knochenmetastasierung des Mamma-Carcinoms.
Inaug.-Diss. Freie Universität Berlin, 1973

(15) Johnston, M.J., J.A. Lipsett, A.J. Donovan: Osseous metastasis in mammary cancer. Response to therapy.
Arch. Surg. 101 (1970), 578-81

(16) Kennedy, B.J.: Endocrine therapy of breast cancer.
J.A.M.A. 200 (1967), 971-2

(17) Lees, T.W.: Assesing the curability of cancer.
Acta radiol. (Suppl.) 132 (1956), 3

(18) Martz, G.: Die hormonale und cytostatische Behandlung des metastasierenden Mamma-Carcinoms, Corpus-Carcinoms und Ovarial-Carcinoms.
Gynäkologe 3 (1970), 38-44

(19) Murray, R.O., H.J. Jacobson: The radiology of skeletal disorders. Exercises in diagnosis.
Chuchill Livingstone, Edingburgh, 1971, S. 430f

(20) Nowakowski, H.: Der gegenwärtige Stand der endokrinen Therapie in der Palliativbehandlung des metastasierenden Mammacarcinoms der Frau.
Chirurg 39 (1968), 258-63

(21) Saegesser, M.: Allgemeine Chirurgie.
Huber, Bern, 1967, S. 292

(22) Sarasin, R., G. Dulac: Die Strahlensensibilität der Tumoren in: Diethelm, L., O. Olsson, F. Strnad, H. Vieten, A. Zuppinger (Hrsgb.):
Handbuch der Medizinischen Radiologie.
Springer Verlag, Berlin, 1967, Bd. XVIII, S. 382

(23) Schermuly, W.: Knochenmetastasen des Mammacarcinoms.
Urban & Schwarzenberg, München, 1964, S. 117f

(24) Ufer, J.: Hormontherapie in der Frauenheilkunde. Grundlagen und Praxis. Walter De Gruyter, Berlin, 1972, S. 148

(25) Weil, G.: Sind die Heilziffern bei der Krebsbekämpfung durch den Einsatz der 6o Co-Bombe verbessert worden? Inaug.-Diss. Freie Universität Berlin, 1965

(26) Zinser, H.-K.: Mammacarcinom. Diagnose und Differentialdiagnose. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1972, S. 77

VII. LEBENSLAUF

Am 3. Juli 1950 wurde ich als Sohn von Dr. Martin Pichert und seiner Ehefrau Lieselotte Pichert, geb. Ehlert, in München geboren.
Im Jahre 1953 zog unsere Familie nach Berlin um, wo ich von 1957 an die Volksschule besuchte.
Im Januar 1970 legte ich an der Goethe-Oberschule, Berlin Lichterfelde, das Abitur ab. Seit dem Wintersemester 1970 studierte ich an der Freien Universität Berlin Medizin, an der ich am 21. März 1973 das Physikum und am 31. August 1976 das Staatsexamen jeweils mit der Note "sehr gut" ablegte.

Meinen Dank möchte ich an dieser Stelle aussprechen

Herrn Professor Dr. E. Gerstenberg für die Überlassung des Themas und die stetige und freundliche Unterstützung bei zahlreichen Problemen,

Herrn Professor Dr. H. Ernst für sein Interesse und seine Anregungen bei der Durchführung der Arbeit und

Herrn Dr. D. Apitzsch für die freundliche Hilfe bei der Auswertung der Röntgenbilder und zahlreichen anderen Problemen.

Druck: Schnelldruck Steglitz, 1 Berlin 41,
Berlinickestraße 14-15, Tel.: 791 80 80